

Aus dem Röntgeninstitut der Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. H. R. Schinz)
Arbeit unter Leitung von P. D. Dr. *Hedi Fritz-Niggli*

Die Unwirksamkeit von «Acinin Berna»
als Krebsheilmittel beim subkutanen Ehrlich-
Karzinom der weißen Maus

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von
JACQUES WETZEL
von Laufen Uhwiesen

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. H. R. Schinz
und von P. D. Dr. *Hedi Fritz-Niggli*

Zürich 1953



Verlag von S. Karger in Basel



Meinen lieben Eltern

A. Einleitung und Fragestellung

Seit 1936 wird vom Schweizer Serum- und Impfinstitut in Bern Acinin als zytostatisches Mittel hergestellt und für Krebsbehandlung empfohlen. Acinin enthält Amnionflüssigkeit, ferner verschiedene Drüsenextrakte und Gehirnlipoide einer Reihe von angeblich karzinomresistenten Tieren.

Nach *Lenoir*¹ enthält eine Ampulle Acinin:

Extr. fluid. testis	0,055 I. E.
Extr. lipoid. cerebri	0,5 g
Liq. amniotic. ad	2,0 ccm
pH	7,0.

Steinmann und *Strehler*² untersuchten die fermentativen Eigenschaften von Acinin und kamen zum Schluß, daß die mögliche zytostatische Wirkung desselben zum Teil auf seinem Gehalt an oxydationssteigernden und eiweißspaltenden Fermenten (Diaminoxidase, d-Aminosäuredehydrase) beruhen könnte.

*Koechlin*³ anderseits unterstreicht die Bedeutung der hormonalen Bestandteile des Acinins.

Nach *Lenoir* erkrankten mit Benzpyren bepinselte Mäuse später an Karzinom, wenn sie regelmäßig mit Acinin behandelt werden. Über den Nutzen der praktischen Anwendung von Acinin sind die Autoren verschiedener Meinung: während *Steinmann* und *Strehler* nur bei einzelnen Fällen von Bronchialkarzinom einen Einfluß auf die Krankheit im Sinne einer Hemmung und vorübergehenden Besserung, und bei andern Karzinomen gar keinen Einfluß feststellen konnten, berichtet *Kretz*⁴ über bemerkenswerte Ergebnisse bei 34 während längerer Zeit mit Acinin behandelten Krebskranken. Bei 67 Karzinompatienten hat *Floksztrumpf*⁵ mit Acininbehandlung 23% klinische Heilungen erzielt, und *d'Orméa*⁶ bei 49 Patienten sogar 60%.

Da eine eingehende experimentelle Überprüfung dieses Mittels noch nicht durchgeführt worden ist, versuchten wir in der vorliegenden Arbeit die Wirkung von Acinin auf das subcutane Ehrlichkarzinom der weißen Maus zu prüfen.

B. Material und Arbeitsmethoden

Um die Einheitlichkeit des Versuchsmaterials zu gewährleisten, verwendeten wir in unsern Experimenten männliche weiße Mäuse aus unserer eigenen Zucht. Wo die Versuchsanordnung nichts anderes erforderte, benutzten wir 16–24 g schwere Tiere von mindestens 3 Monaten, die mit Körner-Biscuits und Wasser ad libitum und 2mal wöchentlich

Herrn Prof. Dr. H. R. Schinz, Direktor des Röntgeninstitutes der Universität Zürich, bin ich zu aufrichtigem Dank verpflichtet für die großzügige Überlassung von Material und Arbeitsplatz.

Frau PD. Dr. H. Fritz-Niggli, Leiterin des strahlenbiologischen Forschungslaboratoriums, schulde ich für die Anregungen sowie für die mir jederzeit gewährte Unterstützung herzlichen Dank.

mit grünem Salat gefüttert wurden. Die Mäuse hielten wir in Gruppen von 10 bis 12 Stück in $40 \times 30 \times 15$ cm großen Aluminiumboxen. Zur Unterbringung dieser Boxen diente uns ein gut gelüfteter, bei relativ konstanter Temperatur (19 Grad) gehaltener Raum.

Zur Impfung verwendeten wir etwa haselnußgroße, nicht ulcerierte Tumoren des Ehrlich-Karzinoms der Maus. Der Tumor wurde möglichst ohne umgebendes Bindegewebe steril herausgeschält. Zwei bis drei solcher Tumoren wurden in einem sterilen, auf etwa 30 Grad vorgewärmten Mörser in 15 ccm steriler, isotonischer, warmer Kochsalzlösung zerrieben und hierauf abwechselungsweise je ein Versuchstier und ein Kontrolltier nach Desinfektion des Rückens (mit Äther-Alkohol) mit 0,5 ccm Tumorbrei geimpft. Wir achteten darauf, daß die Tumorpartikelchen in der Spritze nicht sedimentierten, so daß der Brei von Anfang bis zum Ende des Überimpfungsvorganges annähernd die gleiche Konzentration aufwies.

Die Suspension wurde in der rechten Schulterblattgegend subcutan deponiert und an der Depot-Stelle mit der Nadelspitze die Unterfläche der Haut leicht angeritzt, um ein Angehen der Tumoren zu fördern.

Die Acinin * Behandlung leiteten wir bei den Versuchstieren der therapeutischen Reihe erst ein, wenn wir ein Tumorknötchen palpieren konnten. Wir verwendeten eine Lösung von 1 Teil Acinin in 10 Teilen steriler, physiologischer Kochsalzlösung (diese Mischung bezeichnen wir im Folgenden als «Acinin-Lösung 1:11»), von welcher den Tieren wöchentlich 2mal 0,3 ccm subcutan gespritzt wurde. Bei der Berechnung unserer Dosierung gingen wir von einer mittleren Dosis für den Menschen aus (nach Kretz⁴ 4–14 ccm wöchentlich), und zwar 7 ccm Acinin in der Woche. Dies ergibt etwa 0,00014 ccm pro Gramm Körpergewicht. Für die Maus nahmen wir eine 20fache Überdosierung an und berechneten für ein Durchschnittsgewicht von 20 Gramm eine wöchentliche Dosis von 0,056 ccm Acinin, oder 2mal 0,3 ccm Acinin-Lösung 1:11.

Gemessen wurden:

1. Die Latenzzeit der Tumorentstehung, das heißt die Zeit in Tagen zwischen der Impfung und dem Auftreten eines sicher palpablen Knötchens in der Haut.

2. Die Überlebensdauer, das heißt die Zeit in Tagen zwischen dem Angehen des Tumors und dem Tod des betreffenden Tieres.

* Dem Schweizer Serum- und Impfinstitut in Bern, das uns Acinin kostenlos zur Verfügung stellte, möchten wir an dieser Stelle bestens danken.

3. Das Gewicht.

Die Tiere wurden 2mal pro Woche gewogen. Eine Briefwaage erlaubte uns, das Gewicht der lebenden Tiere mit einem Fehler von $\pm 0,25$ g zu bestimmen.

4. Die Tumorgroße.

Wir berücksichtigten nur die ellipsoide Ausdehnung der Tumoren in zwei Dimensionen, da eine Messung der Tumorausbreitung in die Tiefe beim lebenden Tier große Schwierigkeiten bietet. Die Hauptachsen dieser Ellipsen wurden mit der Schieblehre in mm gemessen; ihr Produkt ergab ein relatives Maß für die Tumorgroße. War die Form der Tumoren durch Ausläufer kompliziert, zerlegten wir sie in mehrere Ellipsen. Die Summe der einzelnen Hauptachsen-Produkte ergab dann ein für Vergleichszwecke geeignetes Maß. In gleicher Weise wurden auch mehrere isolierte Tumoren auf ein und demselben Tier gemessen.

Sämtliche Tiere wurden nach ihrem Tode kursorisch seziert. Wir richteten unser besonderes Augenmerk auf Lungen, Leber, Milz, Nieren und Darm, um eventuelle, makroskopisch sichtbare Metastasen festzustellen.

C. Versuche

I. Toxizität von Acinin

Die Zusammensetzung von Acinin läßt vermuten, daß das Präparat nicht toxisch wirkt. Wir untersuchten in einem Vorversuch die Verträglichkeit der auf Seite 262 errechneten, relativ hohen Dosierung von 2mal 0,3 ccm Acinin-Lösung 1:11 wöchentlich.

Die erste Versuchsserie umfaßte 13 Tiere mit einem Gewicht von 9–15 g (im Folgenden als Gruppe AA bezeichnet) und 22 Tiere von 15–24 g (Gruppe AB). Als unbehandelte Kontrollen dienten 9 Tiere mit einem Gewicht von 7–12 g (Gruppe K 10) und 8 Tiere mit 16–24 g Gewicht (K 20).

Die Tiere einer jeden Gruppe wurden wöchentlich 2mal gewogen. Die einzelnen Punkte der Gewichtskurven (Abb. 1) stellen die Mittelwerte des Gewichtes der Tiere einzelner Gruppen an einem bestimmten Tage dar.

Während der Behandlungszeit von 3 Monaten starben 4 Tiere der Gruppe AA und 2 der Gruppe AB. Bei den Kontrollen starben in derselben Zeit 2 Tiere der Gruppe K 10 und 1 Tier der Gruppe K 20. Da die Anzahl der gestorbenen Tiere bei den behandelten und unbehandelten Gruppen prozentual identisch war, konnten wir einen schwer toxischen

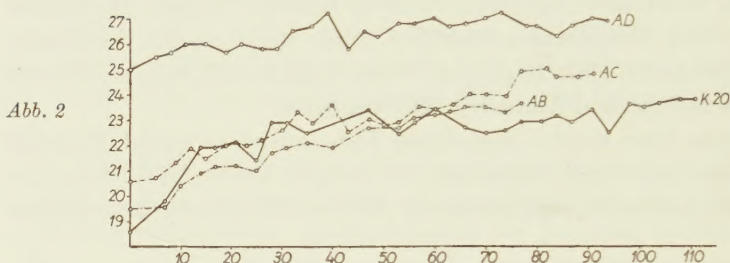
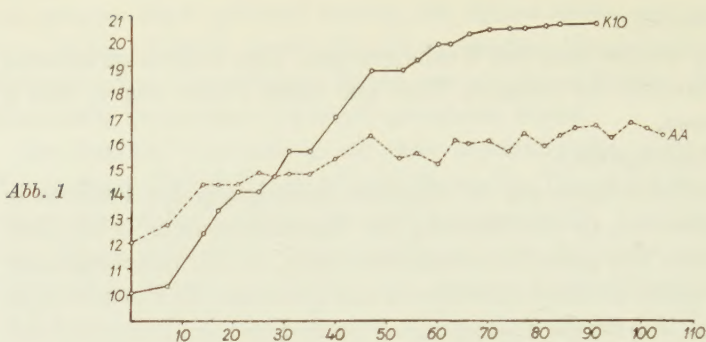


Abb. 1. Beeinflussung des Wachstums junger, gesunder Mäuse durch Acininbehandlung (Lösung 1:11)

Abszisse: Zeit nach Versuchsbeginn in Tagen.

Ordinate: Gewicht der Tiere in Gramm.

Einzelne Punkte stellen Mittelwerte dar.

AA: Gewichtskurve von Tieren, welche am Anfang des Versuches durchschnittlich 12 g wogen und mit Acinin (wöchentlich 2mal) behandelt wurden.

K 10: Gewichtskurve von unbehandelten Tieren mit einem durchschnittlichen Gewicht von 10 g.

Abb. 2. Gewichtskurven gesunder, verschiedenaltiger Mäuse, die mit Acinin verschiedener Konzentration behandelt wurden.

Abszisse: Zeit nach Versuchsbeginn in Tagen.

Ordinate: Gewicht der Tiere in Gramm.

Einzelne Punkte der Kurven stellen Mittelwerte dar.

K 20: Kontrollkurve. Unbehandelte Tiere, welche am Anfang des Versuches durchschnittlich 20 g wogen.

AB: Wöchentlich zweimal mit 0,3 cem Acinin-Lösung 1:11 behandelte Tiere (20 g).

AC: Wöchentlich zweimal mit 0,3 cem Acinin-Lösung 2:12 behandelte Tiere (20 g).

AD: Wöchentlich zweimal mit 0,7 cem unverdünntem Acinin behandelte Tiere (Gewicht zu Versuchsbeginn 25 g).

Einfluß des Acinins ausschließen. Der Verlauf der Gewichtskurven zeigt jedoch, daß bei jungen Tieren (12 g) unter der Acinin-Behandlung eine Verlangsamung des Wachstums auftrat (Abb. 1), während bei ältern Tieren kein Unterschied gegenüber den Kontrollen festzustellen ist (Abb. 2 AB und K 20).

Auch eine Erhöhung der Konzentration der Acinin-Lösung auf 2:12 bei gleich bleibender Injektionsmenge (2mal 0,3 ccm wöchentlich) brachte keine Veränderung im Verlauf der Gewichtskurve (Abb. 2 AC). Die auf diese Weise behandelte Gruppe (AC) bestand aus 24 Tieren, wovon im Laufe der Behandlungszeit von 3 Monaten 4 starben.

Ebenso wurde die Acinin-Lösung 2:12 von 3 Wochen alten Mäusen während längerer Zeit gut ertragen. Diese Tiere blieben allerdings im Wachstum wesentlich zurück, nach Absetzen der Acinin-Behandlung entwickelten sie sich jedoch mit normaler Geschwindigkeit.

Interessanterweise wurde eine geschlechtsreife weibliche Maus, welche 2mal wöchentlich 0,3 ccm Acinin-Lösung 2:12 während 3 Monaten erhielt, nicht befruchtet, obschon sie mit männlichen Tieren in einer Boxe gehalten wurde. 28 Tage nach Absetzen der Acinin-Injektionen aber warf sie 7 Junge, so daß wir vielleicht eine hormonale Umstimmung annehmen können. Die Jungen wiesen keinerlei sichtbare Schäden auf und entwickelten sich in der Folge absolut normal.

Wir gingen dann dazu über, den Mäusen unverdünntes Acinin zu spritzen. Die Tiere der Gruppe AD erhielten während 3 Monaten wöchentlich 0,7 ccm reines Acinin. Die Gruppe, die aus 10 Tieren (25 g) bestand, wies einen einzigen Ausfall auf. Der Verlauf der Gewichtskurve (Abb. 2 AD) läßt nicht auf eine ungünstige Wirkung des Acinins schließen.

Bei allen regelmäßig mit Acinin behandelten, ausgewachsenen männlichen Mäusen fiel uns eine erhöhte Vitalität auf, ferner schien uns der Pelz dieser Tiere dichter und glänzender zu sein als bei den gleichaltrigen Kontrolltieren. Hingegen bemerkten wir bei jungen Tieren häufigeres Auftreten von Pelzschäden unter der Behandlung.

Die Sektion der wenigen während der Acinin-Behandlung gestorbenen Tiere ergab keine groben, makroskopisch erfaßbaren Organveränderungen.

II. Behandlung karzinomkranker Tiere

Nachdem wir an der gesunden, ausgewachsenen Maus keinerlei schädigenden Einfluß des Acinins nachweisen konnten, gingen wir dazu über, Tiere zu behandeln, bei denen bereits ein Tumorknötchen palpabel war.

1. Überlebensdauer nach Tumorangang

Als Überlebensdauer bezeichnen wir die Zeit, welche zwischen dem Tag des Angehens der Tumoren und dem Tag des Todes der betreffenden Tiere verstreicht.

Wir betrachteten einen Tumor als angegangen, wenn wir ein sicher palpables, wenn auch mit unserer Methode noch nicht meßbares Knötchen unter der Haut fanden.

Von allem Anfang an teilten wir die Tiere in 2 Gruppen ein:

a) 64 Tiere (durchschnittliches Gewicht 22 g), die nach Angang des Tumors mit Acinin behandelt werden sollten (im Folgenden als TA-Tiere bezeichnet).

b) 58 Kontrolltiere (20 g), die nach der Impfung nur noch gewogen und gemessen wurden (T-Tiere).

«Heilungen» beobachteten wir bei 3 Tieren der Gruppe TA:

Beim ersten Tier maß das Knötchen am 8. Tag 6×9 mm, am 12. Tag trat dann ein schmieriges Ulcus auf, während der Knoten auf 3×3 mm einschmolz. Nach einem nochmaligen Anwachsen auf 5×5 mm am 15. Tag nahm der Tumor am 18. und 22. Tag immer mehr ab und war am 26. Tag überhaupt nicht mehr nachweisbar. Während dieser Zeit schwankte das Gewicht des Tieres zwischen 23 und 19 Gramm (siehe Tabelle 1). Die Maus wurde bis zum 140. Tag beobachtet, ohne daß ein Recidiv aufgetreten wäre.

Beim zweiten Tier betrug die Tumorgroße am 4. Tag 4×4 mm, am 8. Tag noch 3×3 mm, vom 18. Tag an war kein Tumor mehr nachweisbar.

Das letzte Tier zeigte am 4. Tag ein derbes Knötchen von 3×3 mm, am 8. Tag war bereits nichts mehr zu palpieren. Alle diese Tiere wurden vom ersten Tag an wöchentlich 2mal mit 0,3 ccm Acinin-Lösung 1:11 behandelt.

TABELLE 1

Gewicht und Tumorgroße von 3 unter Acinin «geheilten» Tieren

Tage	Acinin-Lösung	Gewicht des Tieres			Tumorgroße		
	1 : 11 in ccm	I	II	III	I	II	III
1	0,3	21,0	16,0	21,0	1×1	3×3	3×3
4	0,3	23,0	17,0	21,5	5×9	4×4	3×3
8	0,3	22,5	17,0	22,5	6×9	3×3	?
12	0,3	23,0	18,5		3×3	2×2	
15	0,3	22,5	18,5		5×5	2×2	
18	0,3	21,5	20,0		4×4	?	
22	0,3	19,0			4×4		
26	0,3	20,0			?		

«Spontanheilung» trat bei 4 Kontrolltieren auf. Der Verlauf ist demjenigen bei den Heilungen der Gruppe TA gleichzusetzen (siehe Tab. 2).

Es ist schwer, nachträglich festzustellen, ob es sich bei diesen 7 Fällen tatsächlich um Heilungen handelte. Wir neigen aber zur Ansicht, daß bei diesen Tieren das palpierbare Knötchen durch Abszeßbildung bedingt war.

In einem nachträglichen Versuch nämlich, bei dem wir 20 Mäuse (durchschnittliches Gewicht 19 g) mit einem Brei aus exulcerierten und infizierten Tumoren impften, machten wir ähnliche Beobachtungen. Bei allen 20 Tieren entstand rasch ein ziemlich derbes, kugeliges Knötchen, und zwischen dem 10. bis 30. Tag entwickelte sich ein Ulcus, worauf Heilung eintrat. Bei 16 überlebenden Tieren konnte auch nach 140 Tagen kein Tumor festgestellt werden.

TABELLE 2

Gewicht und Tumorgroße von 4 spontan geheilten Tieren

Tage	Gewicht in g				Tumorgroße			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV
1	22,0	20,0	20,0	26,0	2 × 2	3 × 2	2 × 2	3 × 3
4	23,0	21,0	19,5	26,0	2 × 2	3 × 5	4 × 4	3 × 3
8	23,5	22,5	19,5	26,0	1 × 1	3 × 5	5 × 5	3 × 3
12	24,0	23,0	19,5	25,5	1 × 1	3 × 6	7 × 7	2 × 2
15	23,5	23,0	18,5	26,0	1 × 1	5 × 6	6 × 3	2 × 2
18	23,5	24,5	20,0	26,0	1 × 1	5 × 6	6 × 6	2 × 2
22	24,0	25,0	20,5	26,0	?	5 × 5	6 × 6	2 × 2
26	23,0	24,0	19,0	25,5	?	2 × 2	5 × 5	?
:								
36	19,5	24,5	20,0	25,5	?	2 × 2	3 × 3	?
:								
47	22,5	27,0	18,0	26,0	?	?	?	?

Bei den 7 «geheilten» Mäusen kann es sich auch nicht um karzinom-resistente Tiere gehandelt haben, denn bei einer zweiten Impfung mit sterilem Tumorbrei entwickelten sich rasch sehr große Tumoren, und die Tiere kamen bald ad exitum.

In der Literatur sind Spontanheilungen ziemlich selten beschrieben. Haaland⁷ z. B. fand Spontanheilung nur in 0,1% der Fälle von transplantiertem Mäuse-Karzinom.

Aus diesen Gründen werden wir in unsern weiteren Ausführungen diese 7 Tiere nicht berücksichtigen – um so mehr, als in beiden Gruppen, so-

wohl bei den mit Acinin behandelten als auch bei den Kontrolltieren, solche «Heilungen» in annähernd gleicher Zahl auftraten.

Bei allen andern Tieren der Gruppen TA und T führte die Krebserkrankung zum Tode.

In Abbildung 3 ist die Überlebensdauer der Tiere beider Gruppen verglichen. Auf der Abszisse sind die Tage nach Angehen des Tumors aufgetragen; jeder Punkt gibt den Tod eines Tieres an. Die Säulen veranschaulichen den prozentualen Anteil der gestorbenen Tiere in der betreffenden Dekade (siehe auch Tabelle 3).

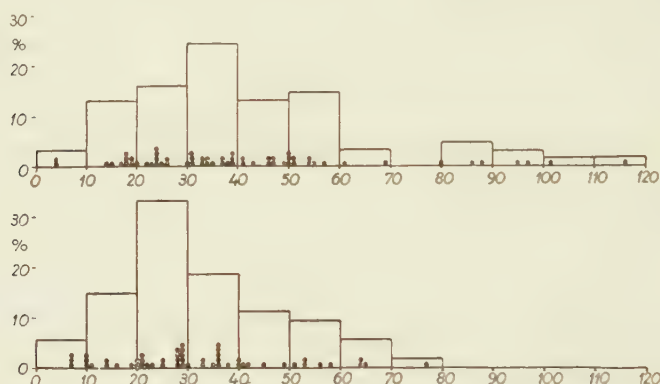


Abb. 3. Vergleich der Überlebensdauer von Ehrlich-Karzinom-Mäusen mit und ohne Acininbehandlung.

Abszisse: Zeit nach Tumorangang in Tagen.

Oben: mit Acinin-Lösung 1:11 behandelte Tiere (zweimal wöchentlich 0,3 cem).

Unten: Kontrolltiere.

Jeder Punkt stellt den Tod eines Tieres dar.

Die Säulen veranschaulichen durch ihre Höhe den prozentualen Anteil der in der betreffenden Dekade gestorbenen Tiere, bezogen auf die Gesamtheit der Tiere einer Gruppe.

Aus Abbildung 3 und Tabelle 3 geht folgendes hervor:

1. Die Streuung in der Gruppe TA ist größer.

2. Der größte Anteil der behandelten Tiere stirbt zwischen dem 10. und 59. Tag (82%) mit einer Spitze zwischen dem 30. und 39. Tag (24,6%), während in der T-Gruppe die meisten zwischen dem 10. und 49. Tag sterben (78%). Hier liegt eine ganz deutliche Spitze zwischen dem 20. und 29. Tag. Die Tiere der Gruppe TA leben durchschnittlich 10 Tage länger.

TABELLE 3

*Einfluß der Acinin-Behandlung auf die Überlebensdauer (Tage nach An-
gehen des Tumors) von Mäusen mit Ehrlich-Karzinom.*

Gruppe TA		Eintritt des Todes zwischen den Tagen	Gruppe T	
Anzahl Tiere	%		Anzahl Tiere	%
2	3,3	1— 9	3	5,6
8	13,1	10— 19	8	14,8
10	16,4	20— 29	18	33,3
15	24,6	30— 39	10	18,5
8	13,1	40— 49	6	11,1
9	14,8	50— 59	5	9,3
2	3,3	60— 69	3	5,6
0	0,0	70— 79	1	1,8
3	4,9	80— 89		
2	3,3	90— 99		
1	1,6	100—109		
1	1,6	110—120		
61	100,0	1—120	54	100,0

(TA: behandelte; T: unbehandelte Tiere).

3. 7 mit Acinin behandelte Tiere (TA) überleben sämtliche Kontroll-Tumortiere (T).

Die statistische Auswertung ergibt, daß der Mittelwert der Überlebensdauer bei der Gruppe TA 41,5 Tage mit einer mittleren Abweichung von 3 Tagen beträgt, während er bei der Kontrollgruppe T 32 Tage mit einer Streuung von 2,25 Tagen ausmacht. Da unsere Mittelwerte aus einer relativ kleinen Zahl von Mäusen gewonnen wurden, verwendeten wir zur statistischen Auswertung die t-Verteilung:

$$t = \frac{\bar{x}' - \bar{x}''}{s} \cdot \sqrt{\frac{N_1 \cdot N_2}{N_1 + N_2}}$$

$$s = \sqrt{\frac{1}{N_1 + N_2 - 2} \cdot \left\{ \sum_{i=1}^{N_1} \left(\frac{x'_i - \bar{x}'}{i} \right)^2 + \sum_{i=1}^{N_2} \left(\frac{x''_i - \bar{x}''}{i} \right)^2 \right\}}$$

$\bar{x}'$: Mittelwert der Überlebensdauer der Gruppe TA

$\bar{x}''$: Mittelwert der Überlebensdauer der Gruppe T

N_1 : Anzahl der Versuchstiere der Gruppe TA

N_2 : Anzahl der Versuchstiere der Gruppe T.

In unserem Fall fanden wir ein $t = 2,44$.

Die Zahl der Freiheitsgrade beträgt 113. Dabei sollte t für eine Wahrscheinlichkeitsschwelle von 5 % = 1,98

für eine solche von 1 % = 2,62

für eine solche von 0,1% = 3,38 sein.

Unser Wert liegt zwischen 5% und 1%, wir können deshalb sagen, daß eine Lebensverlängerung bei den Tieren, die mit Acinin behandelt wurden, festgestellt werden kann, aber daß das Ergebnis einer Überprüfung bedarf. Die Lebensverlängerung ist statistisch mit einer Wahrscheinlichkeitsschwelle von 0,1% nicht gesichert.

2. Wachstumsgeschwindigkeit der Tumoren

Die in mm² angegebenen Maße sind keine absoluten, sondern lediglich Vergleichsmaße. Da das Aufstellen einer Tumorstadiumskurve aus Mittelwerten an der ständig abnehmenden Anzahl von Tieren scheiterte, schien es uns angezeigt, die beiden Gruppen in Untergruppen aufzuteilen.

TABELLE 4

Vergleich der Tumorstadiumskurve behandelter (TA) und unbehandelter (T) Mäuse mit Ehrlich-Karzinom

	Untergruppe deren Tiere starben zwischen:	Messung vom Tag	Gruppe TA Mittelwert der Tumorstadiumgröße	Anzahl Tiere	Gruppe T Mittelwert der Tumorstadiumgröße	Anzahl Tiere
I	10. und 19. Tag	8	204	7	189	8
II	20. und 29. Tag	8	158	10	171	18
		18	491		504	
III	30. und 39. Tag	8	92	15	38	10
		18	315		202	
		29	631		484	
IV	40. und 49. Tag	8	47	8	65	6
		18	213		230	
		29	518		520	
		40	819		757	
V	50. und 59. Tag nach Tumorstadiumgang	8	40	9	18	5
		18	121		87	
		29	278		119	
		40	513		227	
		47	695		358	

Annähernd gleich lang lebende Tiere je einer Gruppe kamen in eine Untergruppe. Aus der Tumorgroße von Tieren derselben Untergruppe konnten wir Mittelwerte errechnen, die das Aufstellen von Wachstumskurven ermöglichten. Die Wachstumskurven von zwei entsprechenden Untergruppen der behandelten (TA) und unbehandelten (T) Tiere konnten hierauf verglichen werden.

In Tabelle 4 sind solche Mittelwerte der Tumorgroße zusammengestellt.

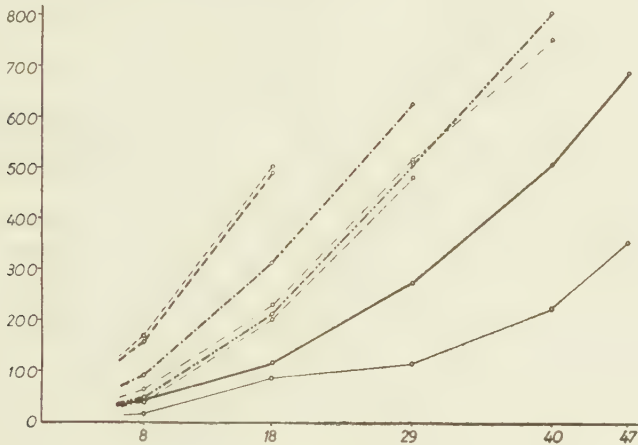


Abb. 4. Tumorwachstumskurven von behandelten und unbehandelten Ehrlich-Karzinom-Mäusen (Behandlung: Acinin-Lösung 1:11, 2 × wöchentlich 0,3 ccm)

Abszisse: Zeit nach Angang des Tumors in Tagen.

Ordinate: Vergleichsmaß der Tumorgroße.

Fett gedruckt, die Kurven der mit Acinin behandelten Tiere, dünn die Kurven der Kontrolltiergruppen.

Die Tiere, welche in derselben Dekade starben, wurden in einer Untergruppen-Kurve zusammengefaßt.

---- Tiere, welche zwischen dem 20. und 29. Tag gestorben sind.

- · - Tiere, welche zwischen dem 30. und 39. Tag gestorben sind.

- · · Tiere, welche zwischen dem 40. und 49. Tag gestorben sind.

— Tiere, die zwischen dem 50. und 59. Tag gestorben sind.

Aus der Abbildung 4, welche diese Mittelwerte graphisch darstellt, kann man deutlich ersehen, wie die Tumorkurven von behandelten und unbehandelten Tieren im Wesentlichen parallel und in geringem Abstand voneinander verlaufen. Die Abweichung der Kurve der behandelten Untergruppe mit Exitus zwischen dem 50. und 59. Tag ist unbedeutend, wenn man die große Streuung dieser Mittelwerte in Betracht zieht.

Die Wachstumskurven derjenigen Tiere, welche länger leben, verlaufen von Anfang an flacher.

Bei allen 8 behandelten Tieren, welche eine Überlebensdauer von mehr als 65 Tagen hatten, verläuft die Tumorstadiumskurve zuerst sehr flach, um dann im letzten Drittel der Entwicklung äußerst rasch in die Höhe zu steigen (Abb. 5).

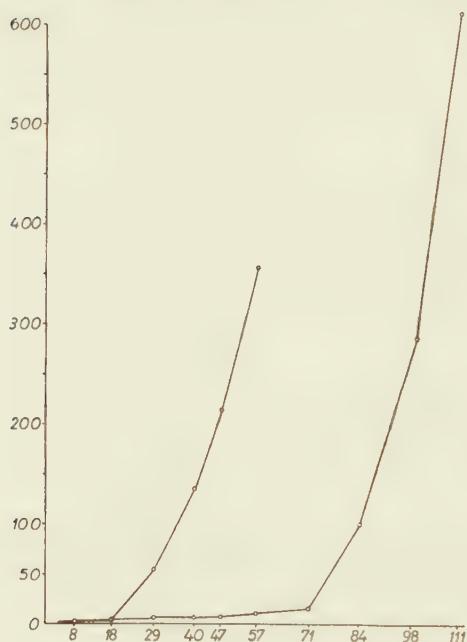


Abb. 5. Tumorstadiumskurven zweier mit Acinin behandelter Tiere, welche mehr als 65 Tage gelebt haben.

Die beiden Kurven sind Extreme, zwischen ihnen liegen die Tumorstadiumskurven aller übrigen behandelten Tiere, welche mehr als 65 Tage überlebten.

Abszisse: Zeit nach Angang des Tumors in Tagen.

Ordinate: Vergleichsmaß der Tumorstadiumgröße.

3. Verlauf der Körpergewichtskurven

Bei der Gewichtskontrolle (zweimalige Wägung pro Woche) stellte sich für Acinin behandelte und unbehandelte Tumortiere kein Unterschied im Verlauf der Gewichtszu- und Abnahme heraus. Die Kurven verlaufen in allen Fällen ähnlich, indem sie zunächst langsam ansteigen, solange der Tumor noch relativ klein ist. Dann folgt eine unbestimmte Strecke, da der Tumor stark an Größe zunimmt, das Tier selber aber zugleich abnimmt; die Kurven steigen oder sinken. Später werden sie steiler und geben nur Auskunft über das Tumorstadiumwachstum, nicht aber über den Zustand des Tieres. (Die Schwankungen des Tiergewichtes werden dann so klein im Verhältnis zur Tumorzunahme, daß sie den Kurvenverlauf nicht mehr zu beeinflussen vermögen.)

Terminal kann dann durch Tumorzerfall noch ein Gewichtssturz eintreten.

Die Gewichtskurven geben demnach keinen Aufschluß über den Zustand des Tieres, sondern eher über die Tumorentwicklung. Diese erfassen wir aber genauer mit den Tumorstadiumskurven.

4. Tumorstadium am Tage des Todes

In diesem Zusammenhang bemühten wir uns, zu prüfen, ob mit Acinin behandelte Tiere größere Tumoren ertrugen als die Kontrolltiere. Beim Beobachten der Mäuse war uns nämlich aufgefallen, daß sich die behandelten Tiere lebhafter verhielten als die unbehandelten Tiere mit einem gleich großen Tumor.

Die genaue Bestimmung der Tumorstadium nach dem Tode war nur in vereinzelten Fällen möglich. Bei den meisten Tieren war der Tumor ausgekratzt oder von andern Mäusen angefrassen worden. Wir zogen es daher vor, als Vergleichsmaß die letzte Messung vor dem Tode zu verwenden. Diese fand jeweils 0–3 Tage vor dem Exitus statt.

In Abbildung 6 haben wir diese Werte zusammengestellt. Auf der Abszisse ist die Tumorstadium (Produkt der beiden Ellipsendurchmesser) aufgetragen. Jeder Punkt entspricht einem Tier, das beim Tode einen Tumor der betreffenden Größe aufwies.

Um die Übersicht zu verbessern, haben wir die Tumoren jeweils in Gruppen zusammengefaßt, so daß Tumorstadien von 0–49 einfach als 25, solche von 50–99 als 75 usw. dargestellt sind. Je 5 aufeinanderfolgende

TABELLE 5

Tumorstadium am Tage des Todes bei Acinin-behandelten (TA) und unbehandelten (T) Tieren

TA		Tumor Größe	T	
Anzahl Tiere	%		Anzahl Tiere	%
8	13,1	0— 249	10	18,5
13	21,3	250— 499	12	22,2
13	21,3	500— 749	16	29,6
15	24,6	750— 999	11	20,4
9	14,8	1000—1249	4	7,4
3	4,9	1250—1499	1	1,9
61	100,0	0—1499	54	100,0

Gruppen bilden die Grundlage zur Berechnung einer Säule. Die Säulen veranschaulichen die prozentuale Verteilung auf die verschiedenen Größenklassen (0–249, 250–499) (siehe auch Tabelle 5).

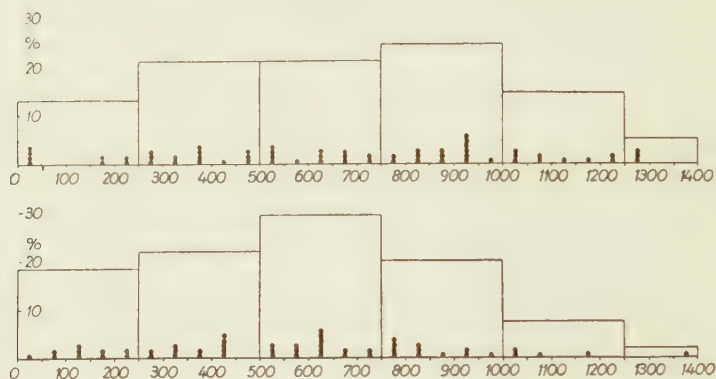


Abb. 6. Darstellung der Tumorgroße am Tage des Todes bei acininbehandelten und unbehandelten karzinomkranken Tieren. (Behandlung: Acinin-Lösung 1:11, 2 × wöchentlich 0,3 ccm.)

Jeder Punkt bedeutet, daß ein Tier mit einem Tumor der betreffenden Größe gestorben ist. Die Säulen veranschaulichen den prozentualen Anteil der verschiedenen Größenklassen (0–249, 250–499, ...) bezogen auf die Gesamtheit der Tumoren einer Gruppe. Abszisse: Vergleichsmaß der Tumorgroße.

Oben: mit Acinin behandelte Tiere.

Unten: unbehandelte Kontrolltiere.

Vergleichen wir TA und T-Tiere anhand von Abbildung 6, so fällt uns auf, daß bei der Gruppe TA ein Häufigkeitsmaximum auf die Größenklasse 750–999 fällt, während bei der unbehandelten Gruppe T ein solches eindeutig bei der Klasse 500–749 liegt. Ferner sind die Säulen im ansteigenden Schenkel bei der Gruppe TA durchwegs niedriger als bei der Gruppe T. Im absteigenden Schenkel hingegen verhält es sich gerade umgekehrt, d. h. die Säulen der Gruppe TA sind höher als die entsprechenden der Gruppe T.

Die Kurve scheint also darauf hinzuweisen, daß die mit Acinin behandelten Tiere durchschnittlich größere Tumoren ertragen. Allerdings muß bemerkt werden, daß der größte Tumor dieser Versuchsreihe bei einem Kontrolltier (T) auftrat.

Ebenso zeigt die statistische Auswertung nach der t-Verteilung, daß der beobachtete Unterschied der Tumorgroße am Tage des Todes für Acinin behandelte und unbehandelte Tiere nicht bedeutsam ist.

Der Mittelwert der Tumorgroße am Tage des Todes beträgt bei der Gruppe TA 663, mit einer mittleren Abweichung von 46, bei der Gruppe T 565, mit einer Streuung von 43.

Das aus diesen Größen ermittelte t beträgt 1,55.

Dabei gilt für 113 Freiheitsgrade:

	$P = 0,05$	$P = 0,01$	$P = 0,001$
t	1,98	2,62	3,38

Daraus ersehen wir, daß der errechnete Unterschied nicht signifikant ist.

5. Sektionsergebnisse

Es wurden alle Tiere seziert. Bei allen Mäusen, die größere Tumoren getragen hatten, konnten wir mechanische Schädigungen (Ulcus, Verdrängung innerer Organe), welche durch diese Tumoren entstanden waren, nachweisen.

So war bei 70 % der Tiere beider Gruppen der Tumor exulceriert, und auf dem Durchschnitt zeigten sich ausgedehnte Nekrosen. Makroskopisch konnten wir an der Schnittfläche der Tumoren keinen Unterschied zwischen behandelten und unbehandelten Tieren feststellen.

14 Tiere der Gruppe TA und 7 der Gruppe T wiesen stärkere Verkrümmungen der Wirbelsäule auf. Bei einigen traten dazu noch Verdrängungen der Niere, des Darmes, der Lungen auf.

Bei einem T Tier wurde das Peritoneum vom Tumor durchbrochen.

3 Tiere der Gruppe TA und eines der Gruppe T wiesen bei der Sektion makroskopisch sichtbare Metastasen in der Lunge auf, die mit kleinstecknadelkopfgroßen Knötchen durchsetzt war. In andern Organen konnten wir makroskopisch keine Metastasen finden.

III. Prophylaxe mit Acinin

Kretz empfiehlt in seiner Arbeit ⁴ «bei krebgefährdeten und bei erblich mit Krebs belasteten Personen im krebgefährdeten Alter eine jährliche prophylaktische Acininkur». Wir untersuchten deshalb die Wirkung einer prophylaktischen Acininbehandlung bei der weißen Maus.

Das Versuchsmaterial entsprach auch in diesem Experiment den im ersten Kapitel aufgestellten Forderungen. Die Tiere (wir hatten zu diesem Zwecke etwas jüngere Tiere mit einem durchschnittlichen Gewicht von 18 g ausgewählt) wurden aber zuerst während 3 Monaten 2mal wöchentlich mit 0,3 ccm Acinin-Lösung 1:11 vorbehandelt. Nach dieser Zeit wurde die Acininbehandlung abgesetzt und das Ehrlichkarzinom nach der üblichen Methode überimpft.

Die Tiere, welche wir im Folgenden als AT-Tiere bezeichnen werden, waren durch diese prophylaktische Behandlung in keiner Weise geschwächt und zeigten bis zur Impfung beinahe normales Wachstum (siehe: Toxizität von Acinin).

1. Angangsquote

Die Angangsquote gibt an, wieviel Prozent der geimpften Tiere einen Tumor aufwiesen.

Um verspätet angehende Tumoren zu erfassen, wurden alle geimpften Tiere während 3 Monaten beobachtet.

Von den 36 vorbehandelten und nachträglich geimpften AT-Tieren bekamen 34 nach relativ kurzer Latenzzeit einen Tumor; dies entspricht einer Angangsquote von 94,5%.

Bei den Kontrollen gingen von 212 nur 115 an, was eine Ausbeute von 54,2% ergibt.

Diese beiden Werte, beurteilt nach der χ^2 -Methode, ergeben ein $\chi^2 = 21,15$.

Der Tabelle entnehmen wir für 1 Freiheitsgrad:

χ^2	P = 0,05	P = 0,01	P = 0,001
	3,841	6,635	10,827

TABELLE 6

Einfluß der prophylaktischen Acinin-Behandlung auf die Überlebensdauer von Mäusen bei nachträglicher Impfung mit Ehrlich-Karzinom (AT: prophylaktisch behandelt, T: unbehandelte Kontrollen)

Gruppe AT		Eintritt des Todes zwischen den Tagen	Gruppe T	
Anzahl Tiere	%		Anzahl Tiere	%
0	0,0	1— 9	3	5,6
1	2,9	10— 19	8	14,8
8	23,5	20— 29	18	33,3
11	32,4	30— 39	10	18,5
7	20,6	40— 49	6	11,1
3	8,9	50— 59	5	9,3
0	0,0	60— 69	3	5,6
2	5,9	70— 79	1	1,8
1	2,9	80— 89		
0	0,0	90— 99		
1	2,9	100—109		
34	100,0	1—109	54	100,0

Mit 21,15 liegt unser Wert wesentlich höher: der Unterschied kann demnach als gesichert gelten.

2. Latenzzeit des Tumoranges

Für die Latenzzeit des Tumoranges fanden wir bei der Gruppe AT einen Mittelwert von $20 \pm 1,6$ Tagen.

Bei den Kontrollen waren es $22 \pm 1,1$ Tage. Die geringere Streuung bei der Kontrollgruppe läßt sich auf die wesentlich größere Anzahl von Versuchstieren (114 gegenüber 34) zurückführen. Die einzelnen Abweichungen vom Mittelwert sind indessen zum Teil viel beträchtlicher als bei der Gruppe AT.

Diese beiden Mittelwerte liegen sehr nahe beieinander. Beim Vergleich der Durchschnitte mit der t-Methode erhalten wir ein t von 0,92.

Für 146 Freiheitsgrade gibt die Tabelle an:

	P = 0,05	P = 0,01	P = 0,001
t	1,97	2,63	3,36

Unser Wert für t liegt weit darunter. Die Latenzzeit des Tumoranges ist demnach durch die prophylaktische Behandlung mit Acinin nicht wesentlich beeinflusst worden.

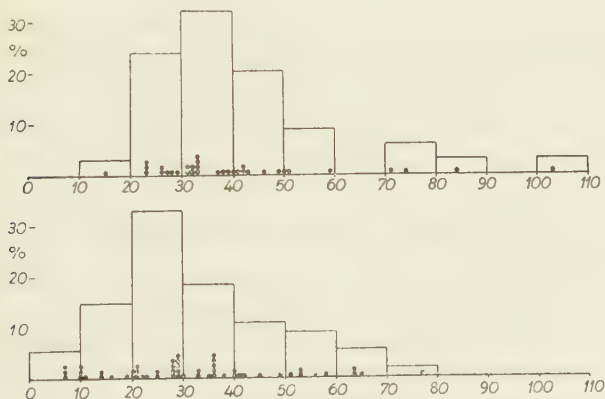


Abb. 7. Darstellung der Überlebensdauer von prophylaktisch behandelten und nicht vorbehandelten Mäusen nach Überimpfung des Ehrlich-Karzinoms. (Prophylaktische Behandlung: Acinin-Lösung 1:11, während 3 Monaten $2 \times$ wöchentlich 0,3 ccm).

Abszisse: Zeit nach Angang des Tumors in Tagen.

Oben: mit Acinin vorbehandelte Tiere.

Unten: Kontrolltiere.

Jeder Punkt stellt den Tod eines Tieres dar.

Die Säulen veranschaulichen den prozentualen Anteil, der in der betreffenden Dekade gestorbenen Tiere, bezogen auf die Gesamtheit der Tiere einer Gruppe.

3. Überlebensdauer nach Tumorangang

Heilungen gab es bei der Gruppe AT keine.

In Abbildung 7 (nach denselben Gesichtspunkten wie Abbildung 3 dargestellt) sehen wir wiederum eine gewisse Verschiebung nach rechts, d. h. die meisten Tiere (32%) sterben zwischen dem 30. und 39. Tag nach Tumorangang, während bei den Kontrollen die meisten (33%) zwischen dem 20. und 29. Tag sterben. (Siehe auch Tabelle 6.) Für die Gruppe der mit Acinin vorbehandelten Tiere ergibt sich ein Mittelwert der Überlebensdauer von 41 Tagen mit einer Streuung von 3,2. (Kontrollen: 32 ± 2 Tage.) Die Überlebensdauer von 41 Tagen stimmt gut mit der Überlebensdauer der während der Krankheit mit Acinin behandelten Tiere (41,5 Tage) überein, so daß wir wiederum feststellen können, daß Acinin einen eher günstigen Einfluß auf die Überlebensdauer hat.

Der Vergleich der mit Acinin vorbehandelten Gruppe mit den Kontrollen ergibt $t = 2,36$.

Für 86 Freiheitsgrade gilt:

	$P = 0,05$	$P = 0,01$	$P = 0,001$
t	1,99	2,63	3,41

Unser Wert liegt zwischen $P = 0,05$ und $0,01$ und weist auf einen wesentlichen Unterschied hin, sollte aber noch einmal überprüft werden.

Zwischen den prophylaktisch vorbehandelten (AT) und den während der Krankheit behandelten (TA) Tieren besteht praktisch kein Unterschied, wir errechneten $t = 0,085$.

4. Wachstumsgeschwindigkeit der Tumoren

Wie Abbildung 8 und Tabelle 7 zeigen, entwickelten sich die Tumoren an den mit Acinin vorbehandelten Tieren rascher.

Mit einer Ausnahme (Untergruppe II) deuten die Tumorstadiumskurven schon zu Beginn ihren weiteren Verlauf an, indem die Tumoren, die rasch zum Tode führen, schon von Anfang an steiler ansteigen.

5. Tumorgroße am Tage des Todes

In Abbildung 9, welche die Tumorgroße am Tage des Todes darstellt, (vgl. Seite 273), sehen wir, daß die mit Acinin vorbehandelten Tiere durchschnittlich größere Tumoren ertragen als die unbehandelten. 44% der Tumoren der Gruppe AT erreichen Größen von über 1000 Einheiten. Bei den Kontrollen dagegen sind es nur 9% (siehe Tabelle 8).

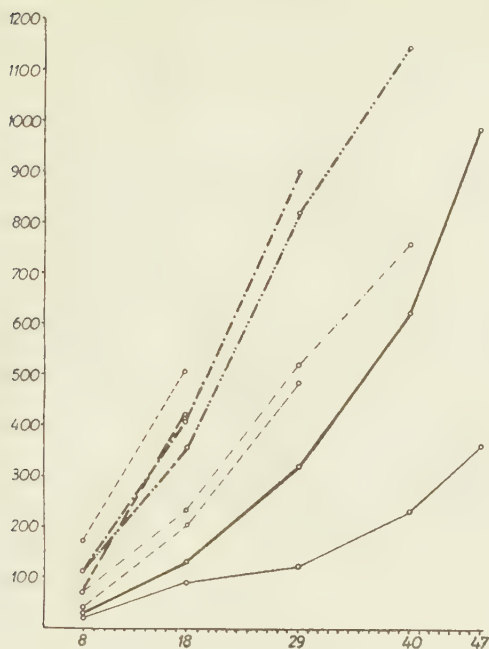


Abb. 8. Tumorwachstumskurven mit Acinin prophylaktisch vorbehandelter Mäuse bei späterer Überimpfung des Ehrlich-Karzinoms, verglichen mit denjenigen nicht vorbehandelter Kontrolltiere.

Abszisse: Zeit nach Angang des Tumors in Tagen.

Ordinate: Vergleichsmaß der Tumorgroße.

Fett gedruckt, die Kurven der Tiere, die während 3 Monaten mit Acinin vorbehandelt wurden, dünn die Tumorwachstumskurven der Kontrolltiergruppen.

Die Tiere, welche in derselben Dekade starben, wurden in einer Untergruppen-Kurve zusammengefaßt.

--- Tiere, die zwischen dem 20. und 29. Tag starben.

-.-.- Tiere, die zwischen dem 30. und 39. Tag starben.

.... Tiere, die zwischen dem 40. und 49. Tag starben.

..... Tiere, die zwischen dem 50. und 59. Tag starben.

Der Mittelwert der Tumorgroße am Tage des Todes beträgt bei der Gruppe AT 966, die Streuung 65. Bei der Kontrollgruppe fanden wir einen Mittelwert von 565 ± 43 .

Der Unterschied zwischen den beiden Werten ist signifikant. Die Sicherheitsschwelle von 0,1% ist weit überschritten. In unserem Fall beträgt $t = 5,37$.

Für 86 Freiheitsgrade zeigt die Tabelle der t-Verteilung:

	P = 0,05	P = 0,01	P = 0,001
t	1,99	2,63	3,41

TABELLE 7

Vergleich der Tumorgröße vorbehandelter (AT) und nicht vorbehandelter (T) Tiere mit Ehrlich-Karzinom

	Untergruppe deren Tiere starben zwischen	Messung vom Tag	Gruppe AT Mittelwert der Tumorgröße	Anzahl Tiere	Gruppe T Mittelwert der Tumorgröße	Anzahl Tiere
II	20. und 29. Tag	8	70	6	171	18
		18	421		504	
III	30. und 39. Tag	8	112	11	38	10
		18	410		202	
		29	900		484	
IV	40. und 49. Tag	8	112	7	65	6
		18	356		230	
		29	820		520	
		40	1148		757	
V	50. und 59. Tag nach Tumorangang	8	32	3	18	5
		18	130		87	
		29	319		119	
		40	624		227	
		47	986		358	

TABELLE 8

Tumorgröße am Tage des Todes bei prophylaktisch mit Acinin behandelten (AT) und unbehandelten (T) Tieren

AT		Tumor Größe	T	
Anzahl Tiere	%		Anzahl Tiere	%
1	2,9	0—249	10	18,5
4	11,8	250—499	12	22,2
6	17,6	500—749	16	29,6
8	23,5	750—999	11	20,4
5	14,7	1000—1249	4	7,4
10	29,5	1250—1599	1	1,8
34	100,0	0—1599	54	100,0

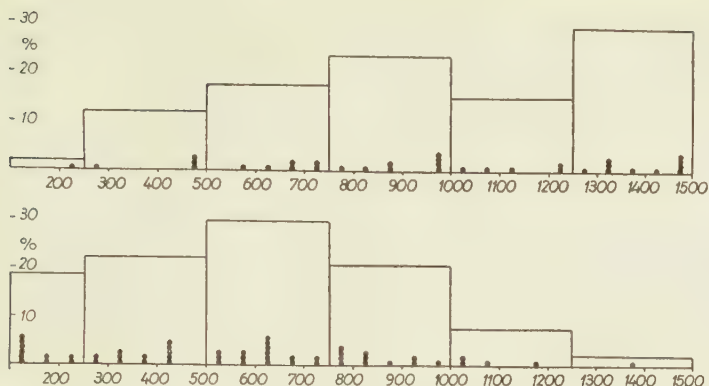


Abb. 9. Vergleich der Tumorgroße am Tag des Todes bei Mäusen, welche vor der Überimpfung des Ehrlich-Karzinoms mit Acinin vorbehandelt wurden mit solchen, welche ohne eine solche Vorbehandlung geimpft wurden.

(Behandlung: 2 × wöchentlich 0,3 ccm Acinin-Lösung 1:11 während 3 Monaten).

Oben: vorbehandelte Tiere.

Unten: Kontrolltiere.

Abszisse: Vergleichsmaß der Tumorgroße.

Jeder Punkt bedeutet, daß ein Tier mit einem Tumor der betreffenden Größe gestorben ist. Die Säulen veranschaulichen durch ihre Höhe die prozentuale Verteilung auf die verschiedenen Größen-Klassen.

6. Sektionsergebnisse

Alle Tiere wurden seziert. Mechanische Schädigungen durch den Tumor waren bei der Gruppe AT besonders häufig. So bestand in 88% der Fälle ein Ulcus. Bei der Hälfte der Mäuse (17) konnten wir Verbiegung der Wirbelsäule und Verdrängung innerer Organe feststellen. Metastasen fanden wir weder in der Lunge noch in andern Organen.

D. Diskussion

Unsere Vermutung, daß «Acinin Berna» auf die weiße Maus nicht toxisch wirke, hat sich bestätigt.

Die verlangsamte Gewichtszunahme, die ausschließlich bei jungen Tieren auftrat, ist wahrscheinlich auf die Überschwemmung des jungen Organismus mit Geschlechtshormonen zurückzuführen. Es spricht auch im Sinne dieser Annahme, daß die Tiere sich nach Absetzen der Acininbehandlung normal weiterentwickelten.

Die Behandlung rief bei geschlechtsreifen Mäusen keine meßbaren Veränderungen hervor, hingegen eine erhöhte Vitalität, die unseres Erachtens dem Einfluß der Hormone zuzuschreiben ist.

Bei der Beurteilung der Wirkung der Acininbehandlung auf das subcutane Ehrlichkarzinom der Maus stellte sich heraus, daß wahrscheinlich eine Lebensverlängerung durch das Acinin erreicht wurde. In unserer statistischen Berechnung haben wir für die Sicherstellung dieser Lebensverlängerung eine Wahrscheinlichkeitsschwelle von 1% nicht erreicht, so daß die Ergebnisse noch einmal überprüft werden müssen. Bei den Tumorwachstumskurven, in denen sich eine antiblastische Wirkung des Acinins in erster Linie widerspiegeln müßte, konnten wir keinen Unterschied zwischen den Gruppen TA und T finden.

Wir haben angenommen, daß in den ersten 18 Tagen die Tumorentwicklung nur unwesentlich durch die Behandlung beeinflußt werden konnte. Wenn daher Tumorwachstumskurven in diesen ersten 18 Tagen parallel verlaufen, sind die Tumoren aus verschiedenen Gruppen untereinander vergleichbar. Wir sehen nun aber in Abbildung 4, daß nach dem 18. Tag die Kurven der behandelten Tiere eher steiler ansteigen als die der Kontrollen.

In diesen Zusammenhang passen lediglich die 8 Tiere der Gruppe TA, die länger als 65 Tage lebten, nicht hinein. Es ist aber auch hier zu bemerken, daß die Wachstumskurven dieser Tiere ebenso steil verlaufen, wie diejenigen der anderen Untergruppen, sobald die Tumoren wirklich zu wachsen beginnen. Der Unterschied liegt darin, daß die Tumoren sehr lange Stecknadelkopfgröße beibehalten. Es ist aber kaum denkbar, daß die antiblastische Wirkung des Acinins nur in den ersten 40 Tagen anhielt, um nachher vollständig zu versagen.

Eine antiblastische Wirkung sollte man an der geringeren Steilheit der Tumorwachstumskurven erkennen. Im eigentlichen Wachstumsstadium steigen aber alle Kurven beinahe parallel an. Sie unterscheiden sich lediglich darin, daß die einen früher, die andern später in dieses Stadium des starken Wachstums eintreten. Es ist bemerkenswert, daß die Tiere, die mit Acinin behandelt wurden, durchschnittlich später in dieses Stadium übergingen. Die Tumoren der Mäuse, welche behandelt wurden, zeigten eine Tendenz, größer zu werden. Der Unterschied ist aber statistisch nicht gesichert.

Interessant scheint uns ferner der Vergleich der während der Krankheit behandelten Tiere mit den mit Acinin vorbehandelten Mäusen. Auch hier zeigte sich, daß die Acinin-Tiere länger am Leben bleiben als die

Tiere der Kontrollgruppe. Die Überlebensdauer der prophylaktisch behandelten Tiere (AT) ist indessen identisch mit derjenigen der therapeutisch behandelten Tiere (T). Die Wachstumskurven der Gruppen AT zeigen grundsätzlich dasselbe Verhalten wie diejenigen von Gruppe TA – die Endteile steigen hier jedoch noch steiler an. Es kann deshalb nicht erstaunen, daß der Mittelwert der Tumorgroße am Tage des Todes bei den vorbehandelten Mäusen wesentlich höher liegt.

Aus den Sektionsergebnissen aller Tiere der 3 Versuchsgruppen konnten wir nichts Grundlegendes ableiten.

Auf Grund des vorher Gesagten kamen wir zum Schluß, daß Acinin Berna beim Ehrlichkarzinom der Maus keinerlei antiblastische Wirkung zeigt. Die geringe Lebensverlängerung bei den behandelten Tieren erklären wir uns durch eine Hebung des Allgemeinzustandes auf hormonaler Grundlage. Es scheint, daß die Abwehrkräfte der Mäuse durch Acinin gesteigert wurden. Vom Moment des Zusammenbruchs dieser Abwehrkräfte an, beginnt aber der Tumor ungehemmt zu wachsen. Dadurch, daß die behandelten Tiere größere Tumoren ertragen, leben sie auch entsprechend länger.

Wir kamen deshalb zum Schluß, daß die Wirksamkeit von Acinin Berna beim subcutanen Ehrlichkarzinom der Maus nicht wesentlich verschieden ist von derjenigen anderer *Roborantia* und unspezifischer Präparate.

Zusammenfassung

1. Die Wirkungen von Acinin Berna werden an der weißen Maus geprüft.

2. Acinin wirkt nicht toxisch; auch bei höchster Dosierung treten keine Schädigungen ausgewachsener Tiere auf.

3. Träger von Ehrlichkarzinomen, welche regelmäßig 2mal wöchentlich mit Acinin behandelt wurden, zeigten gegenüber nicht behandelten Tieren eine geringe Lebensverlängerung ($41,5 \pm 3$ Tage gegenüber $32 \pm 2,25$ Tagen).

4. Die Tumoren wuchsen bei den behandelten Mäusen eher schneller. Es konnte keine antiblastische Wirkung des Acinins festgestellt werden.

5. Mit Acinin prophylaktisch behandelte Mäuse, bei denen nachträglich das Ehrlichkarzinom überimpft wurde, zeigten eine größere Tumorfrequenz als die nicht vorbehandelten Kontrollen.

6. Bei der prophylaktischen Acininbehandlung verhält sich die Lebensverlängerung ähnlich wie bei der therapeutischen Behandlung (40 Tage

gegenüber 32 bei den Kontrollen). Im letzten Drittel der Entwicklung wachsen die Tumoren bei diesen Tieren sehr viel rascher an, und sind durchschnittlich am Tage des Todes viel größer als jene der Kontrolltiere (966 ± 65 gegen 565 ± 43 Einheiten). Der Unterschied ist statistisch gesichert.

Summary

- (1) The effects of Acinin Berna on the white mouse are examined.
- (2) Acinin is not toxic; even with high doses there is no damage to grown up animals.
- (3) Carriers of "Ehrlich"-Carcinoma, treated regularly twice weekly with Acinin, showed, as compared with not treated animals, a slight prolongation of life (41.5 ± 3 days as compared with 32 ± 2.25 days).
- (4) The tumours grew rather quicker in the treated animals. An "antiblastic" effect of the Acinin could not be observed.
- (5) Mice, treated prophylactically with Acinin, and later inoculated with Ehrlich carcinoma, showed a greater tumour incidence than the untreated control animals.
- (6) The prolongation of life after prophylactic Acinin treatment is similar to that after therapeutic treatment (40 days as compared with 32 days in the controls). During the last third of their development the tumours grow much quicker in these animals, and, at death, are generally much larger than those of the control animals (966 ± 65 as compared with 565 ± 43 units). The difference is statistically significant.

Résumé

1^o L'auteur étudie expérimentalement les actions de l'Acinine Berna sur la souris blanche.

2^o L'Acinine n'a pas d'action toxique; les plus fortes doses ne provoquent aucune atteinte pathologique sur des animaux adultes.

3^o Les animaux porteurs de carcinomes d'Ehrlich, traités régulièrement deux fois par semaine à l'Acinine, montrèrent vis-à-vis des animaux non traités une légère prolongation de la durée de vie ($41,5 \pm 3$ jours contre $32 \pm 2,25$ jours).

4^o La croissance des tumeurs fut plutôt plus rapide chez les animaux traités. On ne put mettre en évidence aucune action antiblastique de l'Acinine.

5^o Sur des souris traitées prophylactiquement à l'Acinine et chez les-

quelles le carcinome d'Ehrlich fut ultérieurement inoculé, la tumeur survint avec une plus grande fréquence que chez les animaux de contrôle non traités.

6° Le traitement prophylactique à l'Acinine provoque également une survie prolongée des animaux (40 jours contre 32 chez les animaux de contrôle). Pendant le dernier tiers du développement, les tumeurs augmentent plus rapidement de volume que chez les animaux non traités, et au moment du décès, elles sont nettement plus grandes (966 ± 65 contre 565 ± 43 unités). La différence est significative au point de vue statistique.

Riassunto

1° Vengono studiati gli effetti di Acinin Berna in topi bianchi.

2° L'acinin non è tossico; anche usando dosi massimi non si osservano delle lesioni negli animali adulti.

3° I portatori di carcinoma di Ehrlich, trattati regolarmente con acinin due volte nella settimana, mostrarono un lieve prolungamento della vita in confronto con gli animali non trattati (giorni $41,5 \pm 3$ invece di $32 \pm 2,25$).

4° Si ebbe l'impressione che i tumori nei topi trattati ebbero un accrescimento più veloce. Non venne constatata un'azione antiblastica dell'acinin.

5° I topi trattati profilatticamente con acinin, e nei quali venne impiantato in seguito il carcinoma di Ehrlich, mostrarono una frequenza tumorale maggiore di quella dei controlli non trattati precedentemente.

6° Nei casi trattati profilatticamente con acinin si ebbe un prolungamento di vita uguale a quella osservata dopo trattamento terapeutico (giorni 40 invece di 32 nei controlli). I tumori di questi animali crescono nell'ultimo terzo dello sviluppo molto più veloce e sono – nel giorno della morte – molto più grandi di quelli negli animali di controllo (nella media 966 ± 65 unità invece di 565 ± 43). La differenza è significativa.

Literaturverzeichnis

¹ *Lenoir, A.*: Acinin Berna. Propagandaschrift des Seruminstitutes Bern. — ² *Steinmann, B.*, und *E. Strehler*: Therap. Umsch. 2, 116, 1949. — ³ *Koechlin, H.*: Rev. méd. Suisse rom. 13, 842, 1941. — ⁴ *Kretz, J.*: Krebsarzt 4, 205, 1949. — ⁵ *Floksztrumpf, M.*: Amnionflüssigkeit und Organextrakte in der Behandlung maligner Tumoren. Vortrag vom 9. VI. 1944, Med. Gesellsch. Mendoza (zitiert nach *Lenoir, A.*, Acinin Berna, Propagandaschrift d. Seruminst. in Bern). — ⁶ *D'Orméa, G.*: Beobachtungen an 49 Kranken die mit Acinin behandelt wurden. 1940 (zitiert nach *Lenoir, A.*, Acinin Berna, Propagandaschrift des Seruminstitutes in Bern). — ⁷ *Haaland, M.*: Zitiert nach *Jaffé, R.*, Anatomie und Pathologie der kleinen Laboratoriumstiere, S. 771, Julius Springer, Berlin 1931.

Curriculum vitae

Ich wurde am 20. Dezember 1927 als Sohn des Jakob Wetzel und der Olga geb. Weinmann in Zürich geboren. Bis 1942 lebte ich bei meinen Eltern in Lyon (Frankreich) und besuchte dort die Primarschule und die drei ersten Klassen des Gymnasiums. Dann kam ich in die Schweiz, zur Erlernung der deutschen Sprache vorerst an die Privatschule Hof Oberkirch in Kaltbrunn, dann 1943 nach Schiers an die evangelische Lehranstalt. Mitte 1943 war ich krankheitshalber gezwungen nach Davos zu gehen, wo ich bis 1945 bleiben mußte. Im Frühjahr 1945 trat ich in die Oberrealschule der Kantonsschule Zürich ein, wo ich 1947 mit der Maturität abschloß. Im darauffolgenden Wintersemester immatrikulierte ich mich an der Universität Zürich. Nach zwei Semestern bestand ich die Ergänzungsprüfung in Latein, nach dem dritten Semester das erste, nach dem fünften Semester das zweite Propädeutische Examen. Nach drei Semestern klinischer Studien habe ich die erste Hälfte des obligatorischen Praktikums an der chirurgischen Klinik der Universität Zürich (Chefarzt: Prof. Dr. *A. Brunner*) nach fünf Semestern die zweite Hälfte an der medizinischen Poliklinik der Universität Zürich (Chefarzt: Prof. Dr. *P. H. Rossier*) absolviert. Im Herbst 1953 bestand ich die Fachprüfung für Ärzte in Zürich.